

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 39 19644 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 39 19 644.5  
㉔ Anmeldetag: 16. 6. 89  
㉕ Offenlegungstag: 20. 12. 90

㉙ Int. Cl. 5:  
**A 61 K 39/44**  
A 61 K 39/12  
C 07 K 15/06  
C 08 C 19/00  
C 08 F 8/00  
C 08 G 85/00  
// C 08 G 18/83,63/91,  
65/32,67/00,69/48,  
77/02,77/38,79/02

DE 39 19644 A 1

㉙ Anmelder:

Diagen Institut für molekularbiologische Diagnostik  
GmbH, 4000 Düsseldorf, DE

㉚ Vertreter:

Schönwald, K., Dr.-Ing.; von Kreisler, A.,  
Dipl.-Chem.; Fues, J., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Selting, G., Dipl.-Ing.; Werner, H., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat.; Böckmann gen. Dallmeyer, G., Dipl.-Ing.,  
Pat.-Anwälte, 5000 Köln

㉛ Erfinder:

Braig, Ronald; Kunze, Rudolf, Dr., 1000 Berlin, DE;  
Henco, Karsten, Dr., 4006 Erkrath, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉜ Mittel zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von viralen Infektionen

Organische und/oder anorganische Polymere mit anorganischen und/oder organischen anionischen Gruppen (Polyanionen), gebunden an physiologisch verträgliche Trägerpartikel, sind geeignet zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen. Diese Polyanionen verhindern insbesondere die Infektion von Zellen, die in der Lage sind, an Träger gebundene Polyanionen durch Endocytose aufzunehmen. Des weiteren werden Mittel beschrieben, enthaltend Polyanionen in freier Form, welche geeignet sind, solche Zellen vor viralen Infektionen zu schützen, die in der Lage sind, Polyanionen in nicht trägergebundener Form aufzunehmen. Es kann vorteilhaft sein, Polyanionen in trägergebundener oder freier Form zusammen mit Antikörpern, die gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizierenden Virus gerichtet sind, zu verwenden, wobei anstelle oder neben den Antikörpern auch Antigene der infizierenden Viren, die zur Induktion von Antikörpern geeignet sind, eingesetzt werden können.

DE 39 19644 A 1

Die Erfindung betrifft Mittel zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von viralen Infektionen, insbesondere von Zellen, die Viren durch Endocytose aufnehmen, sowie die Verwendung dieser Mittel in einem Verfahren zur Verhinderung der Replikation von Viren in diesen Zellen.

Die heute gängigen antiviralen Arzneimittel zeichnen sich durch ein geringes antivirales Wirkungsspektrum und in den meisten Fällen durch eine sehr hohe Toxizität aus. Weiterhin treten als gravierende Nachteile eine schlechte Applikation und die rasche Induktion resistenter Virusstämme in Erscheinung. Als antivirale Prophylactica stehen Amantadin und Rimantadin gegen einige Influenzaviren sowie Metisazon gegen Pockenviren zur Verfügung. Amantadin und Rimantadin haben eine geringe Toxizität. Idoxuridine, Trifluorthymidin, Ethyldeoxyuridin und Iododeoxycytidin können bei einigen lokalen Herpesinfektionen ausschließlich äußerlich angewendet werden und sind teilweise sehr toxisch. Adenarabinosid und Cytosinarabinosid sind ausgesprochen immunsuppressiv und nebenwirkungsreich, zum Beispiel bewirken sie Veränderungen der Chromosomen. Bromovinyldeoxyuridin wirkt zwar gut gegen Herpes simplex Virus Typ 1 und einige andere Viren, nicht aber gegen Herpes simplex Virus Typ 2; Acyclovir wirkt ebenfalls gegen einige Herpesviren, nicht aber gegen das Cytomegalovirus. Dihydroxypropoxymethylguanin wirkt gegen das Epstein-Barr Virus und das Cytomegalovirus, ist jedoch sehr toxisch. Phosphonoformiat, Suramin und Zidovudin wirken unter anderem gegen HIV, besitzen jedoch eine sehr hohe Toxizität. Viele dieser Substanzen wirken gegen eine virale Thymidinkinase, eine virale Polymerase oder eine virale reverse Transkriptase. Bereits während der Therapie mit vielen dieser Substanzen ist eine Resistenzbildung der infizierenden Viren beobachtet worden.

Als vorteilhafte Substanzen haben sich Polyanionen wie Dextransulfat und Pentosanpolysulfat erwiesen, da sie spezifisch gegen die reverse Transkriptase von Retroviren, insbesondere von HIV, zu wirken scheinen. Dies wird in der DE-OS 36 01 136 und der europäischen Patentanmeldung EP-A-02 93 826 berichtet. Darüber hinaus zeichnen sich diese Substanzen durch eine sehr geringe Toxizität aus.

Die Suche der Erfinder nach Substanzen als Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen konzentriert sich auf den Eintrittsweg von Viren in die Zelle. Nur durch die Infektion einzelner Zellen kann sich eine Infektion manifestieren. Eine effektive Prophylaxe könnte also durch das Verhindern des Eindringens von Viruspartikeln in das Zellinnere erreicht werden. Die in den bereits infizierten Zellen vermehrten Viren könnten keine neuen Zielzellen mehr finden, wenn eine Therapie eingeleitet wird, die das Eindringen von Viren in das Zellinnere verhindert. Die Infektion kommt zum Stehen und das therapeutische Ziel ist erreicht. So könnte ein Schutzmechanismus, der zur Prophylaxe gedacht ist, auch eine effiziente Therapie darstellen.

Bei der Entwicklung von Impfstoffen gegen HIV wurde dieser Weg beschritten. Es wurden Antikörper hergestellt gegen ein HIV-Oberflächenantigen, mit dem das Virus an einer Zielzelle, zum Beispiel den T-Lymphocyten, ankert. Diese Oberflächenantigene wurden durch diese Antikörper gewissermaßen maskiert, so daß die Viren sich nicht mehr an die eigentlichen Zielzellen heften konnten. Somit erreichte man zwar die Synthese

spezifischer auch neutralisierender Antikörper, konnte jedoch eine Infektion nicht unterbinden. Durch die Maßnahme der Blockierung der Oberflächenantigene von HIV scheint eine Verschiebung des Spektrums der infizierten Zellen von Lymphocyten auf Makrophagen stattzufinden. Makrophagen besitzen nämlich Erkennungsstellen für den Fc-Teil von Antikörpern. Dieser Rezeptor sorgt für eine effiziente Aufnahme der Immunkomplexe aus Viren und Antikörpern. Die Einschleusung des Komplexes geschieht beispielsweise durch Endocytose. Die Viren werden dabei in Form von Vesikeln in das Zellinnere transportiert und verschmelzen mit Endosomen, primären Lysosomen und sekundären Lysosomen. Dort werden die Antikörper-Antigen-Komplexe normalerweise lysiert. Bei HIV-Infektionen werden allerdings lediglich die Cores der Viren freigesetzt, die dann in das zellinnere Cytoplasma gelangen können, replizieren und von dort aus ihr zerstörerisches Werk beginnen. Makrophagen können übrigens auch durch nicht rezeptorvermittelte Endocytose Partikel aufnehmen.

Die meisten der gängigen antiviralen Mittel wirken gegen bestimmte Mechanismen der viralen Replikation bei der bereits infizierten Zelle. Dies führt dann zu den oben genannten Komplikationen. Wie am Beispiel der HIV-Infektion skizziert, kann ein Verhindern des Ankerns von Viren an bestimmten Rezeptoren zur Verschiebung des Infektionsspektrums führen. Die gerade bei retroviralen Infektionen beobachtete Wirkung von Polyanionen zur Verhinderung der vollständigen Ankerung ist auf einen kompetitiven Effekt zurückzuführen. In der DE-OS 36 01 136 wird zwar auch eine in vitro Hemmung an gereinigter reverser Transkriptase der Retroviren beschrieben, dies konnte jedoch in vivo in Zellkultur nicht bestätigt werden. T-Lymphocyten sind nicht in der Lage, freie Polyanionen in das Zellinnere aufzunehmen. Daher kann die Hemmung der reversen Transkriptase, wie in der DE-OS 36 01 136 vermutet wird, nicht die Ursache für den Schutz gegen retrovirale Infektionen sein. Dafür kommt vielmehr der erstgenannte Mechanismus in Betracht.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Mittel zur Prophylaxe und Therapie von viralen Infektionen bereitzustellen, die ein breites Wirkungsspektrum aufweisen und möglichst geringe Nebenwirkungen haben. Insbesondere soll die virale Infektion von Zielzellen, die über endocytotische Vorgänge Viren aufnehmen, verhindert bzw. therapiert werden.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein organisches und/oder anorganisches Polymer mit anorganischen und/oder organischen anionischen Gruppen (Polyanionen), gebunden an physiologisch verträgliche Trägerpartikel. Ein weiteres Mittel zur Lösung dieser Aufgabe ist ein Mittel zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen, enthaltend eine wirksame Dosis eines organischen und/oder anorganischen Polymer mit anorganischen und/oder organischen anionischen Gruppen (Polyanionen) und weiterhin eine Kombination des oder der Polyanionen und Antikörpern und/oder Teilen davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten der infizierenden Viren. Weiterhin ist auch eine Kombination aus Polyanionen und einem oder mehreren Antigenen oder Teilen davon zur Induktion von Antikörpern gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten der infizierenden Viren als Mittel zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen geeignet.

Die organischen und/oder anorganischen Polymerisate bestehen vorzugsweise aus Kohlenhydraten, Ami-

nosäuren, Aminosäureanaloga, Polyalkanen, Polycarbonaten, Polycarboxylaten, Polyhydroxycarboxylaten, Polyethylenen, Polyisopropylenen, polymeren niederen Olefinen, Polyvinylen, Polymaleinsäuren, Polyethylenoxidglycolen, polystyrolen, Polyestern, Polyurethanen, Polyamiden, Polyanetholen, Ligninen, Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polypyranen, Polyterpenen, Polyisoprenen, Polycarbaziden, Polythiosemicarbaziden, Polysiliconen, Polysiloxanen, Polydimethylsiloxanen, Polysilikaten, Polyphosphonaten, Polyphosphaten, Polysacchariden und/oder Uronsäuren, und/oder deren Derivaten. Die anorganischen und/oder organischen anionischen Gruppen der Polyanionen sind vorzugsweise Ester mehrbasiger Mineralsäuren, insbesondere Sulfatgruppen und Phosphatgruppen, Sulfonatgruppen, Phosphonatgruppen und Carboxylatgruppen, alleinig oder zusätzlich zu den bereits vorhandenen anionischen Gruppen der oben genannten Verbindungen. Sind die Polyanionen an einen physiologisch verträglichen Trägerpartikel gebunden, ist es vorteilhaft, einen Trägerpartikel aus Latex, Polysacchariden, organischen und anorganischen Polymeren, leeren Bakterienhüllen oder Virushüllen (Ghosts) und/oder Blutzellwandbestandteilen zu verwenden. Sollen anorganische und/oder organische Trägerpartikel verwendet werden, kommen vorzugsweise solche aus Kohlenhydraten, Aminosäuren, Aminosäureanaloga, Polyalkanen, Polycarbonaten, Polycarboxylaten, Polyhydroxycarboxylaten, Polyethylenen, Polyisopropylenen, polymeren niederen Olefinen, Polyvinylen, Polymaleinsäuren, Polyethylenoxidglycolen, Polystyrolen, Polyestern, Polyurethanen, Polyamiden, Polyanetholen, Ligninen, Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polypyranen, Polyterpenen, Polyisoprenen, Polycarbaziden, Polythiosemicarbaziden, Polysiliconen, Polysiloxanen, Polydimethylsiloxanen, Polysilikaten, Polyphosphonaten, Polyphosphaten und/oder deren Derivaten, polymeren Phospholipiden, Liposomen, polymer Liposomen und/oder polymerem Phosphatidylcholin in Frage. Die Partikelgröße des Trägermaterials beträgt vorzugsweise 0,1 µm bis 100 µm. Die Polyanionen haften mittels chemischer oder physikalischer Bindung an dem Trägerpartikel oder Trägermolekül. Sollen die Bindungen kovalenter Natur sein, werden die Trägermaterialien mittels bekannter Methoden aktiviert und mit reaktivem organischem Polymerisat mit anorganischen und/oder organischen anionischen Gruppen umgesetzt. Eine ionisch adsorptive Bindung kommt vorzugsweise durch Adsorption der Polyanionen an einem Ionenaustauschermaterial, insbesondere Anionenaustauschermaterial zustande. Als Polyanionen kommen insbesondere Heparin und Dextransulfat sowie Fuccidan und Carrageenane in Betracht. Als weitere adsorptive Bindung kommen hydrophobe und/oder van der Waals-Wechselwirkungen zwischen Trägerpartikel oder -molekül und Polymerisat in Frage.

Das Dextransulfat weist vorzugsweise eine Molekulargewichtsverteilung von über 1000 Dalton auf. Auch Dextransulfate mit Molekulargewichtsverteilungen bis 500 000 Dalton können als Polyanionen Verwendung finden. Häufig werden Polymere kleinerer Molekulargewichte bevorzugt, da sich bei MW 5000 oft Leber-Toxizitätsprobleme ergeben. Insbesondere hat sich als die anorganischen und/oder organischen anionischen Gruppen tragendes Gerüst in vorteilhafter Weise ein polymeres Gerüst aus Pentose- und Hexose-Monomeren bewährt.

Die DE-OS 36 01 136 beschreibt zwar die Eignung von Polyanionen zur Blockierung der reversen Trans-

kriptase von HIV, woraus eine antiretrovirale Wirkung dieser Polyanionen gefolgert wird, diese Aussagen sind allerdings nur in zellfreien in vitro Enzymsystemen beobachtet worden. In hoher Dosis der Polyanionen wird auch, wahrscheinlich durch Blockierung der HIV-Ankermechanismen an T-Lymphocyten, die Ausbreitung der HIV-Infektion verhindert, so daß therapeutische Effekte erwartet werden können.

Überraschenderweise wurde erfindungsgemäß bei Makrophagen festgestellt, daß eine einmalige Gabe bestimmter anionischer Polymere für einen lang andauernden Schutz, zum Beispiel gegen virale Infektionen durch ein monotropes HIV, sorgt. Die Erklärung für die spezifische Schutzfunktion kann nicht die Inhibition der Virusadsorption sein, da das Medium keinerlei Wirksubstanz enthält. Nähere Untersuchungen haben ergeben, daß für die unerwartete Makrophagen/Monocyten-spezifische Schutzfunktion der spezifisch endocytotische Weg der Einschleusung von zellfremden Substanzen eine Rolle spielt, insbesondere die Verschmelzung sekundärer Endosomen mit Lysosomen, welche letztlich zur Freisetzung von Viren bzw. Virusbestandteilen führt. Eben diese Verschmelzung scheint durch Veränderung der physikochemischen Eigenschaften der beteiligten vesikulären Strukturen durch die erfindungsgemäß beanspruchten Polyanionen verhindert zu werden. Sie ist für diese Zelltypen spezifisch und wird bei Lymphocyten nicht beobachtet. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, daß die Unterbrechung dieses entscheidenden Schrittes der Infektion als langandauernde prophylaktische Wirkung erreicht werden kann.

Erfindungsgemäß beansprucht werden also Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen, zunächst solche, die an physiologisch verträgliche Trägerpartikel gebundene Polyanionen enthalten. Diese Mittel sind geeignet zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von viralen Infektionen, insbesondere von Zellen, die Viren durch Endocytose aufnehmen.

Dazu gehören Zellen wie Leukocyten (also Makrophagen und Lymphocyten), Fibroblasten, myeloide Zellen und/oder phagocytierende nicht myeloide Zellen. Die an physiologisch verträgliche Trägerpartikel gebundenen Polyanionen sind geeignet, zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von viralen Infektionen der oben erwähnten Art verwendet zu werden. Ebenfalls sind diese Substanzen geeignet zur Herstellung von Arzneimitteln gegen virale Infektionen, insbesondere von Zellen, die Viren durch Endocytose einschleusen, insbesondere Leukocyten (Makrophagen und Lymphocyten), Fibroblasten, myeloide Zellen und/oder phagocytierende nicht myeloide Zellen.

Erfindungsgemäß beansprucht werden weiterhin Mittel enthaltend Polyanionen zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von viralen Infektionen, insbesondere solcher Zellen, die Polyanionen, ohne an Trägerpartikel gebunden zu sein, aufzunehmen in der Lage sind und in Lysosomen, insbesondere sekundären Lysosomen zu speichern. Dazu gehören Zellen wie Makrophagen, Fibroblasten, myeloide Zellen und/oder phagocytierende nicht myeloide Zellen. Die Zellen sind dann gegen virale Infektionen geschützt, sei es, daß die entsprechenden Viren durch rezeptorvermittelte oder durch unspezifische Endocytose in die Zelle eingeschleust werden. T-Lymphocyten sind allerdings nicht in der Lage, Polyanionen in der freien Form in ausreichendem Maße aufzunehmen. Sollen dort Polyanionen eingeschleust werden, muß auf die trägergebundenen Poly-

anionen zurückgegriffen werden. Die in dem Mittel ver-  
wendbaren Polyanionen sind von gleicher Natur wie die  
an die physiologisch verträglichen Trägerpartikel zu  
bindenden Polyanionen, die oben bereits charakterisiert  
worden sind. In vorteilhafter Weise lassen sich die Poly-  
anionen der oben definierten Art zur Therapie und Pro-  
phylaxe von viralen Infektionen von Zellen, die Polyan-  
ionen und Viren durch Endocytose aufnehmen und in  
Lysosomen, insbesondere sekundären Lysosomen spei-  
chern, und zur Herstellung eines Arzneimittels gegen  
virale Infektionen, insbesondere von Makrophagen, Fi-  
broblasten, myeloiden Zellen und/oder phagocytierten  
nicht myeloiden Zellen verwenden.

Erfindungsgemäß beansprucht wird als Lösung der  
der Erfindung zugrunde liegenden Aufgabe ein Mittel  
zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen, ent-  
haltend ein organisches und/oder anorganisches Poly-  
merisat mit anorganischen und/oder organischen anio-  
nischen Gruppen (Polyanionen) und einen oder mehrere  
Antikörpern oder Teile davon gegen eine oder mehrere  
verschiedene antigene Determinanten der infizierenden  
Viren sowie ein Arzneimittel zur Prophylaxe und Thera-  
pie viraler Infektionen enthaltend Polyanionen und ei-  
nen oder mehrere verschiedene Antikörper gegen eine  
oder mehrere verschiedene antigene Determinanten  
des infizierenden Virus in kompartmentierter Form.  
Die Verwendung dieser Kombination aus Polyanionen  
in an Partikel gebundener oder freier Form und gegen  
antigene Determinanten des infizierenden Virus gerich-  
teten Antikörper hat den Vorteil, daß durch die Stimula-  
tion der Endocytose durch rezeptorvermittelte Endocy-  
tose und der Schutzwirkung durch die in den Lysoso-  
men, insbesondere sekundären Lysosomen zuvor ge-  
speicherten Polyanionen in effizienter Weise der virale  
Infektionszyklus unterbrochen wird. Dies sei am Bei-  
spiel der kombinierten Applikation von Polyanionen  
und Antikörpern gegen HIV erläutert.

Wird ein Antikörper gegen ein Ankerprotein von  
HIV appliziert, so maskiert dieser Antikörper die An-  
kergruppe mit dem Erfolg, daß die entsprechenden Re-  
zeptorstellen an der Zielzelle nicht mehr vom Virus be-  
legt werden können. Andererseits wird aber durch diese  
Maskierung das HIV mit Antikörpern markiert und die-  
ser Immunkomplex durch  $F_c$ -rezeptorvermittelte Endocy-  
tose in Makrophagen aufgenommen. Da die Makro-  
phagen in ihren Lysosomen, insbesondere sekundären  
Lysosomen, jedoch bereits Polyanionen speichern, wird  
die verhängnisvolle Freisetzung der Viren verhindert.  
Die Replikation des Virus ist gestoppt, so daß eine schon  
vorhandene Infektion im Organismus zum Erliegen  
kommt. Bei dieser kombinierten Verwendung werden  
also die maskierten virulenten Infektionsträger vom ei-  
gentlichen Ziel abgelenkt und durch Aufnahme in durch  
Polyanionen quasi "immunisierte" Zellen, den Makro-  
phagen, gespeichert. In Form dieser kombinierten Ver-  
wendung von Polyanionen und Antikörpern kann die  
Vakzinierung auch gegen HIV erfolgreich sein.

Durch die erfindungsgemäß beanspruchten Mittel  
werden auch Verfahren zur Verhinderung der Replika-  
tion von Viren in Zellen, die Viren durch Endocytose  
aufnehmen, zugänglich. Es ist möglich, durch die Appli-  
kation von an physiologisch verträgliche Trägerpartikel  
gebundenen Polyanionen in Zellen, die Viren mittels  
Endocytose aufnehmen, die Replikation der Viren durch  
Einschließen in Lysosomen, insbesondere sekundären  
Lysosomen zu verhindern. Diese Verfahrensweise er-  
laubt es auch, die Polyanionen in T-Lymphocyten einzu-  
schleusen, da diese freie Polyanionen nicht aufzuneh-

men vermögen. Will man andere Zellen als T-Lympho-  
cyten mit Polyanionen beladen, so werden diese ledig-  
lich mit Polyanionen in Kontakt gebracht. Diese Verfah-  
rensweise ist insbesondere bei Makrophagen, Monocy-  
ten, Fibroblasten, myeloiden Zellen und/oder phagocy-  
tierenden nicht myeloiden Zellen geeignet.

Eine weitere Variante des Verfahrens zur Verhin-  
derung der Replikation von Viren in Zellen, die Viren  
durch Endocytose aufnehmen, ist die kombinierte Ap-  
plikation von einem oder mehreren Antikörpern und/  
oder Teilen davon gegen eine oder mehrere verschiede-  
ne antigene Determinanten des infizierenden Virus so-  
wie Polyanionen in freier oder an physiologisch verträg-  
liche Trägerpartikel gebundener Form. Vorzugsweise  
werden die Polyanionen zuerst angeboten und die Anti-  
körper zugegeben, wenn die Polyanionen in die Zellen  
aufgenommen worden sind. Die Vorteile dieser schritt-  
weisen Verfahrensweise bei der Verhinderung der Re-  
plikation von HIV wurde bereits bei der Beschreibung  
der Verwendung des Kombinationsmittels erläutert.

Neben oder anstelle der Antikörper oder Teilen da-  
von gegen antigene Determinanten des infizierenden  
Virus können auch Antigene oder Teile davon einge-  
setzt werden, die zur Induktion von Antikörpern geeig-  
net sind. Als Antigene kommen Oberflächenantigene  
oder Teile davon des infizierenden Virus, aber auch syn-  
thetische Fragmente dieser Oberflächenantigene in Be-  
tracht.

#### Patentansprüche

1. Organische und/oder anorganische Polymere mit  
anorganischen und/oder organischen anionischen  
Gruppen (Polyanionen), gebunden an physiolo-  
gisch verträgliche Trägerpartikel oder Trägermo-  
leküle.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß die organischen und/oder anorgani-  
schen Polymeren aus Kohlenhydraten, Aminosäu-  
ren, Aminosäureanaloga, Polyalkanen, Polycarbo-  
naten, Polycarboxylaten, Polyhydroxycarboxyla-  
ten, Polyethylenen, Polyisopropylenen, polymeren  
niederen Olefinen, Polyvinylten, Polymaleinsäuren,  
Polyethylenoxidglycolen, Polystyrolen, Polyestern,  
Polyurethanen, Polyamiden, Polyanetholen, Ligni-  
nen, Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polypyra-  
nen, Polyterpenen, Polyisoprenen, Polycarbaziden,  
Polythiosemicarbaziden, Polysiliconen, Polysiloxa-  
nen, Polydimethylsiloxanen, Polysilikaten, Poly-  
phosphonaten, Polyphosphaten, Polysacchariden  
und/oder Uronsäuren, und/oder deren Derivaten  
bestehen.

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet, daß die anorganischen  
und/oder organischen anionischen Gruppen vor-  
zugsweise Ester mehrbasiger Mineralsäuren, insbe-  
sondere Sulfatgruppen und Phosphatgruppen, Sulfo-  
natgruppen, Phosphonatgruppen und Carboxy-  
latgruppen sind, alleinig oder zusätzlich zu den  
bereits vorhandenen anionischen Gruppen der  
Verbindung nach Anspruch 2.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
dadurch gekennzeichnet, daß die physiologisch ver-  
träglichen Trägerpartikel aus Latex, Polysacchari-  
den, Lipidvesikeln, organischen und anorganischen  
Polymeren, leeren Bakterienhüllen oder Virushül-  
len (Ghosts) und/oder Blutzellwandbestandteilen  
bestehen.

5. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganischen und/oder organischen Polymeren aus Kohlenhydraten, Aminosäuren, Aminosäureanaloga, Polyalkanen, Polycarbonaten, Polycarboxylaten, Polyhydroxycarboxylaten, Polyethylenen, Polyisopropylenen, polymeren niederen Olefinen, Polyvinylen, Polymaleinsäuren, Polyethylenoxidglycolen, Polystyrolen, Polyestern, Polyurethanen, Polyamiden, Polyanetholen, Ligninen, Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polypyranen, Polyterpenen, Polyisoprenen, Polycarbaziden, Polythiosemicarbaziden, Polysiliconen, Polysiloxanen, Polydimethylsiloxanen, Polysilikaten, Polyphosphonaten, Polyphosphaten und/oder deren Derivaten, polymeren Phospholipiden, Liposomen, polymerisierten Liposomen, polymerisiertem Phosphatidylcholin besteht.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerpartikel eine Größe von 0,1 µm bis 100 µm aufweisen.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Polyanionen an den Trägerpartikeln oder Trägermolekülen mittels chemischer oder physikalischer Bindung haften.

8. Verfahren zur Verhinderung der Replikation von Viren in Zellen, die Viren durch Endocytose aufnehmen, durch Applikation von Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 7.

9. Arzneimittel enthaltend eine wirksame Dosis der Verbindung nach Ansprüchen 1 bis 7.

10. Mittel nach Anspruch 9 zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von viralen Infektionen.

11. Mittel nach einem der Ansprüche 9 oder 10 zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von viralen Infektionen von Zellen, die Viren durch Endocytose aufnehmen.

12. Mittel nach einem der Ansprüche 9 bis 11 zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung der Alzheimerschen Krankheit, insbesondere der auf Tiere übertragbaren Alzheimerschen Krankheit.

13. Mittel nach einem der Ansprüche 9 bis 12 zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von Leukocyten, Fibroblasten, Macrophagen, myeloiden Zellen und phagocytierenden nicht myeloiden Zellen.

14. Verwendung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von viralen Infektionen.

15. Verwendung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von viralen Infektionen von Zellen, die Viren durch Endocytose aufnehmen.

16. Mittel zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen, enthaltend eine wirksame Dosis eines organischen und/oder anorganischen Polymer mit anorganischen und/oder organischen anionischen Gruppen (Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7).

17. Mittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die organischen und/oder anorganischen Polymer aus Kohlenhydraten, Aminosäuren, Aminosäureanaloga, Polyalkanen, Polycarbonaten, Polycarboxylaten, Polyhydroxycarboxylaten, Polyethylenen, Polyisopropylenen, polymeren niederen

Olefinen, Polyvinylen, Polymaleinsäuren, Polyethylenoxidglycolen, Polystyrolen, Polyestern, Polyurethanen, Polyamiden, Polyanetholen, Ligninen, Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polypyranen, Polyterpenen, Polyisoprenen, Polycarbaziden, Polythiosemicarbaziden, Polysiliconen, Polysiloxanen, Polydimethylsiloxanen, Polysilikaten, Polyphosphonaten, Polyphosphaten, Polysacchariden und/oder Uronsäuren, und/oder deren Derivaten bestehen.

18. Mittel nach einem der Ansprüche 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganischen und/oder organischen anionischen Gruppen vorzugsweise Ester mehrbasiger Mineralsäuren, insbesondere Sulfatgruppen und Phosphatgruppen, Sulfonatgruppen, Phosphonatgruppen und Carboxylatgruppen sind, alleinig oder zusätzlich zu den bereits vorhandenen anionischen Gruppen der Verbindung nach Anspruch 17.

19. Verwendung von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur andauernden Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen von Zellen, die Viren durch Endocytose aufnehmen und die Polyanionen in Lysosomen, insbesondere sekundären Lysosomen speichern.

20. Verwendung von Polyanionen nach Anspruch 19 zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen von Macrophagen, Fibroblasten, myeloiden Zellen und phagocytierenden nicht myeloiden Zellen.

21. Verwendung von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von viralen Infektionen von Zellen, die Viren durch Endocytose aufnehmen und die Polyanionen in Lysosomen, insbesondere sekundären Lysosomen speichern.

22. Verwendung von Polyanionen nach einem der Ansprüche 19 bis 21 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Behandlung der Alzheimerschen Krankheit, insbesondere der auf Tiere übertragbaren Alzheimerschen Krankheit.

23. Verfahren zur Verhinderung der Replikation von Viren in Zellen, die Viren durch Endocytose aufnehmen, durch Applikation von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.

24. Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen, enthaltend Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einen oder mehrere verschiedene Antikörper und/oder Teile davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten der infizierenden Viren.

25. Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen, enthaltend Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einen oder mehrere verschiedene Antikörper und/oder Teile davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizierenden Virus in kompartimentierter Form.

26. Verfahren zur Verhinderung der Replikation von Viren in Zellen, die Viren durch Endocytose aufnehmen, durch Applikation einer Kombination von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einem oder mehreren verschiedenen Antikörpern und/oder Teilen davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizierenden Virus.

27. Verfahren nach Anspruch 26, wobei zuerst das Polyanion und danach der oder die Antikörper und/oder Teile davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizie-

renden Virus appliziert werden.

28. Verfahren zur Verhinderung der Replikation von Viren in Zielzellen durch Maskierung der Virusoberflächenantigene durch Applikation von Antikörpern und/oder Teilen davon gegen diese Oberflächenantigene und rezeptorvermittelte Aufnahme dieses Immunkomplexes in Macrophagen, myeloiden Zellen, phagocytierenden nicht myeloiden Zellen und/oder Fc-Rezeptor-tragenden Zellen, die zuvor Polyanionen aufgenommen haben.

29. Verwendung von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einem oder mehreren Antikörpern und/oder Teilen davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizierenden Virus zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen.

30. Verwendung von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einem oder mehreren Antikörpern und/oder Teilen davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizierenden Virus zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen von Zellen, die Viren durch Endocytose aufnehmen.

31. Verwendung von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einem oder mehreren Antikörpern und/oder Teilen davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizierenden Virus zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen von Macrophagen, Lymphocyten, Fibroblasten, myeloiden Zellen, phagocytierenden nicht myeloiden Zellen und/oder Fc-Rezeptor-tragenden Zellen.

32. Verwendung einer Kombination von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einem oder mehreren Antikörpern und/oder Teilen davon gegen Zellen infizierende Viren, die durch Endocytose von diesen Zellen aufgenommen werden, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen.

33. Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen, enthaltend Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und ein oder mehrere verschiedene Antigene zur Induktion von Antikörpern und/oder Teile davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten der infizierenden Viren.

34. Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen, enthaltend Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und ein oder mehrere verschiedene Antigene zur Induktion von Antikörpern und/oder Teile davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizierenden Virus in kompartmentierter Form.

35. Verfahren zur Verhinderung der Replikation von Viren in Zellen, die Viren durch Endocytose aufnehmen, durch Applikation einer Kombination von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einem oder mehreren verschiedenen Antigenen zur Induktion von Antikörpern und/oder Teilen davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizierenden Virus.

36. Verfahren nach Anspruch 35, wobei zuerst das Polyanion und danach das oder die Antigene zur Induktion von Antikörpern und/oder Teile davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizierenden Virus appliziert werden.

37. Verfahren zur Verhinderung der Replikation

von Viren in Zielzellen durch Maskierung der Virusoberflächenantigene durch Applikation von Antigenen zur Induktion von Antikörpern und/oder Teilen davon gegen diese Oberflächenantigene und rezeptorvermittelte Aufnahme dieses Immunkomplexes in Macrophagen, myeloiden Zellen, phagocytierenden nicht myeloiden Zellen und/oder Fc-Rezeptortragenden Zellen, die zuvor Polyanionen aufgenommen haben.

38. Verwendung von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einem oder mehreren Antigenen zur Induktion von Antikörpern und/oder Teilen davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizierenden Virus zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen.

39. Verwendung von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einem oder mehreren Antigenen zur Induktion von Antikörpern und/oder Teilen davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizierenden Virus zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen von Zellen, die Viren durch Endocytose aufnehmen.

40. Verwendung von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einem oder mehreren Antigenen zur Induktion von Antikörpern und/oder Teilen davon gegen eine oder mehrere verschiedene antigene Determinanten des infizierenden Virus zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen von Macrophagen, Lymphocyten, Fibroblasten, myeloiden Zellen, phagocytierenden nicht myeloiden Zellen und/oder Fc-Rezeptor-tragenden Zellen.

41. Verwendung einer Kombination von Polyanionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einem oder mehreren Antigenen zur Induktion von Antikörpern und/oder Teilen davon gegen Zellen infizierende Viren, die durch Endocytose von diesen Zellen aufgenommen werden, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie viraler Infektionen.